UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

Année 1962

196

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

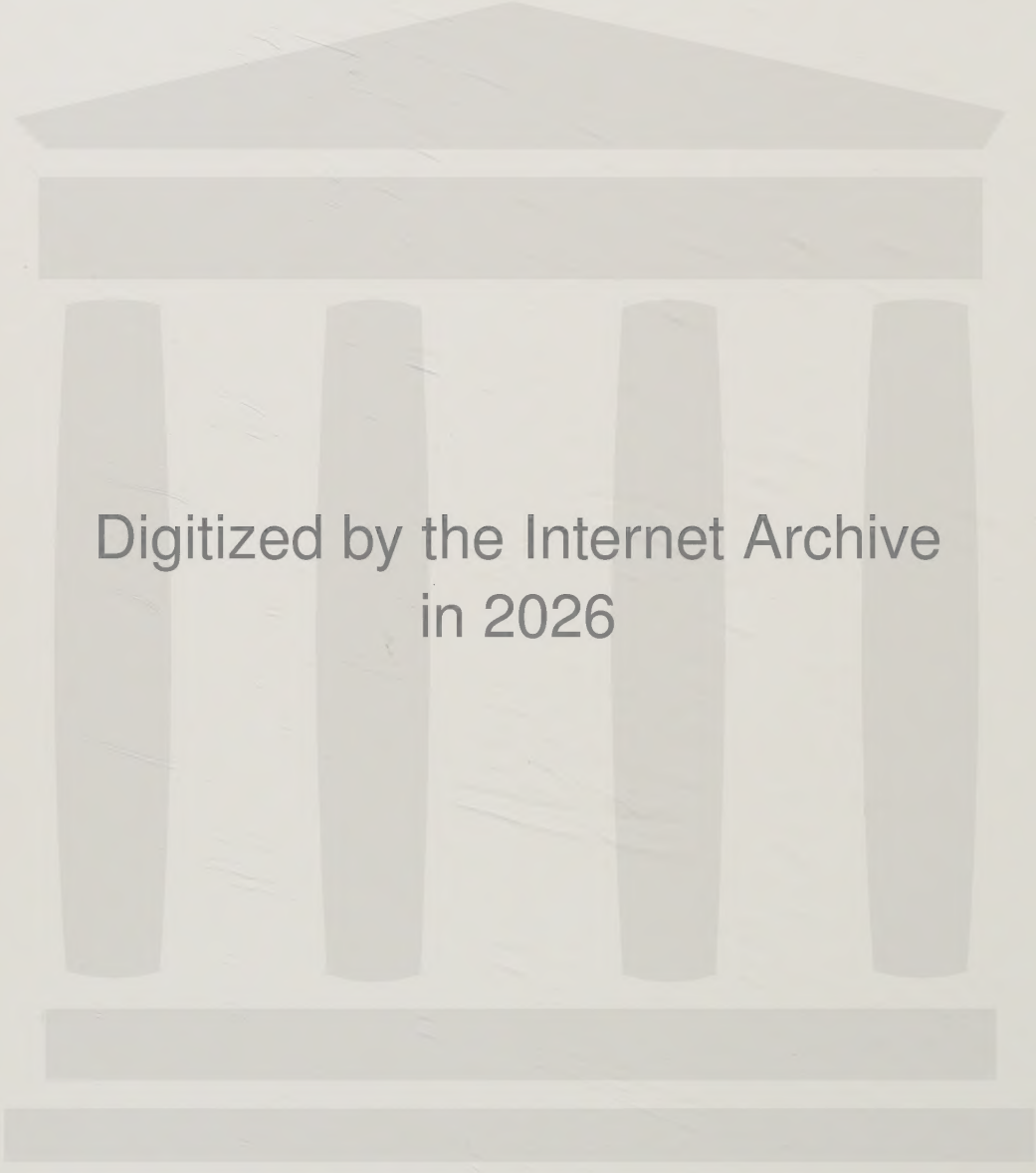
NÉDELEC Anne-Marie Cécile Ralala
Née le 26 Mars 1934 à TANANARIVE

Présentée et soutenue publiquement le 1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU LYSOZYME EN STOMATOLOGIE.

Son application en association avec la Pyridoxine au traitement de quelques affections buccales.

Président : Monsieur le Professeur Charles MIRALLIÉ


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0039

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

Année 1962

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

NÉDELEC Anne-Marie Cécile Ralala

Née le 26 Mars 1934 à TANANARIVE

Présentée et soutenue publiquement le 1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU LYSOZYME EN STOMATOLOGIE.

Son application en association avec la Pyridoxine au traitement de quelques affections buccales.

Président : Monsieur le Professeur Charles MIRALLIÉ

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE NANTES

Doyen Honoraire de la Faculté ..... M. AUVIGNE

Professeurs Honoraires de l'Ecole de Plein Exercice, de l'Ecole Nationale et de la Faculté :

MM. LASAUSSE, GUERITHAULT, GUEGUEN, PICARD, BALLET

Doyen : M. BOQUIEN Yves Assesseur : M. R. MONNET

Professeurs titulaires

MM.

Y. BOQUIEN	Clinique Médicale B
Y. BUREAU	Clinique Dermatologique
R. BUREAU	Clinique Chirurgicale infantile et orthopédique
M. DALLONGEVILLE	Physique Médicale
H. GIROIRE	Clinique Neurologique
J. GRISLAIN	Clinique Médicale Infantile
J. GUILLON	Pathologie Médicale
J. HOREAU	Clinique Médicale A
J.P. KERNEIS	Anatomie Pathologique
J. LEGRAND	Clinique Ophtalmologique
Ch. LE POLLES	Pharmacie Galénique
M. LEROUX	Clinique Obstétricale
L.P. LOSSOUARN	Chimie Pharmaceutique
Ch. MIRALLIE	Clinique Traumatologique
R. MONNET	Matière Médicale et Pharmacologie
M. MOUSSEAU	Pathologie Chirurgicale
M. NEDELEC	Clinique Urologique
P. PERRIN	Médecine Sociale et Médecine du Travail
J. PLOQUIN	Pharmacie Chimique
Y. STEPHAN	Pharmacodynamie et Chimie Biologique Pharmaceutique
J. TUSQUES	Histologie
P. VERAN	Thérapeutique

Chargés de Cours sans limite de temps

E. PICHAT	Anatomie

R. UNIV.
BIBLIOTEKET
LUND

Maîtres de Conférences Agrégés

MM.

J. BARBIN	Anatomie
H. BARRIERE	Dermatologie
J. BOREL (Ft Fonction)	Chimie Médicale
A. FOUCAUD	Botanique et Cryptogamie
J. GAUTIER	Bactériologie
J. GOUIN	Orthopédie
D. GUIHARD	Physique
R. GUIHARD	Physique
J. NORDMANN	Biochimie Médicale
R. SENELAR(Ft Fonction)	Histologie
F. VIOLETTE	Physiologie

Agrégés en Exercice

MM.

J. DELAIRE	Stomatologie
L. DUMORTIER	Médecine Légale et Médecine du Travail
F. HERVOUET	Ophtalmologie
P. HOULNE	Obstétrique
P. MALVY	Chirurgie Générale
J. SOURDILLE	Chirurgie Générale

Chargés de Cours

MM.

F. BARON	Oto-Rhino-Laryngologie
Ch. ROUSSEAU	Zoologie et Parasitologie
L. CORMAN	Psychiâtrie
P. JARDIN	Législation et Déontologie Pharmaceutique
F. MONNIER	Hydrologie Pharmaceutique
J. TARDIVEAU	Radiologie

Secrétaire de la Faculté : M. E. BOULESTEIX

Bibliothécaire ..... : Mme GALKOWSKI

A Monsieur le Professeur Charles MIRAILLE

Chirurgien des hôpitaux

Professeur titulaire de la chaire de clinique traumatologique

à la Faculté de Médecine de Nantes

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire le
très grand honneur d'accepter la
Présidence de notre thèse
Qu'il trouve ici le témoignage
de notre profonde reconnaissance

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé CERNEA

Stomatologiste des hopitaux

chef du centre de stomatologie chirurgicale à l'Hôpital

Saint-Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cet ouvrage

En témoignage trés respectueux pour la bienveillante sollicitude qu'il nous a toujours témoignée

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Messieurs les Professeurs

Membres de notre Jury

Monsieur le Professeur LEGRAND

Titulaire de la chaire de clinique ophtalmologique

à la Faculté de médecine de Nantes

Ophtalmologiste des hôpitaux de Nantes

Monsieur le Professeur KERNEIS

Professeur à la Faculté de Nantes

Anatomo-Pathologiste des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé DELAIRE

Stomatologiste des Hôpitaux

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur Jean VILENSKI

Stomatologiste de l'Hôpital Lariboisière

Faible témoignage pour la compréhension qu'il nous a prodiguée.

A Monsieur le Docteur Jean BARA

Stomatologiste des Hôpitaux

Dont l'enseignement amical a contribué pour une large part à notre culture stomatologique

A Monsieur le Docteur LACAISSE

Stomatologiste de l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu

A Monsieur le Docteur CREPY

Stomatologiste des Hôpitaux

Qu'il trouve ici l'expression de notre très vive reconnaissance pour les conseils et l'enseignement qu'il nous a donnés

A nos Maîtres de l'Institut de Stomatologie de la Faculté de Paris

A mes Parents

Avec mon infinie reconnaissance

Je leur dois tout.

A mon Mari

Le Docteur Yannic NEDELEC, Stomatologiste

A QUI JE DEDIE cette Thèse

Avec toute mon admiration

A mon fils Patrick

Avec toute ma tendresse

A mes Frères et Soeurs

En témoignage de la profonde
affection qui nous unit

A ma Belle-Mère

Avec mon profond attachement

A tous les miens

A tous mes amis

I N T R O D U C T I O N

Lorsque FLEMING découvrit le Lysozyme il ne douta pas avoir mis en évidence un facteur important de l'autarcèse.

Une quantité considérable de travaux tant du point de vue bactériologique que biochimique ont été effectués sur cette substance capable d'exercer une activité lytique sur de nombreux micro-organismes. L'école italienne, celle de G.GLIMRI en particulier, a produit de nombreux travaux tendant à démontrer que le Lysozyme présente également un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de certains virus.

Et puisque FLEMING est à l'origine de la Pénicilline, véritable révolution dans la thérapeutique des maladies infectieuses d'origine bactérienne, nous sommes tentés de penser par analogie que le Lysozyme pourrait intervenir de façon efficace dans la lutte contre les virus.

La connaissance que le Lysozyme existe dans de nombreux tissus sans manifester d'activité et qu'un traitement préalable soit indispensable pour le révéler implique l'intervention de mécanisme synergique.

C'est ce que nous appliquons dans notre thérapeutique en associant la pyridoxine au Lysozyme dans le traitement de certaines affections buccales. Cela a effectivement potentialisé l'action du Lysozyme qui seul n'avait pas une action particulièrement nette. Cette expérimentation a été faite dans le service de Monsieur le Professeur CERNEA à qui nous devons les éléments et les observations de ce travail.

Nous nous proposons de faire l'étude du Lysozyme. Après une description clinique des aphtes et aphtoses en insistant sur leur étiologie, nous énumérerons la longue liste des drogues et des médications antiaphteuses, preuve de l'impuissance thérapeutique. Cette phrase extraite du manuel de médecine d'ERICH résume l'état actuel de la question :
" on ne connaît pas la cause de la stomatite aphteuse, il n' existe aucun traitement ayant une valeur quelconque ".

H I S T O R I Q U E

Ce fut FLEMING qui le premier isola le principe actif du Lysozyme, mais d'autres auteurs avaient précédemment découvert des substances possédant une activité semblable.

En 1891, SANARELLI parvenait à détruire des colonies de Staphylocoques et de Streptocoques par des filtrats de salive.

En 1898, TRIOLA remarquait que la salive fraîche est capable de tuer le staphylocoque, le bacille typhique et les sarcines alors que la salive filtrée est sans effet. De même, BLOOMFIELD notait que le pneumocoque et le bacille de l'influenza sont tués par la salive fraîche.

En 1909, LIACZENKO découvrait les propriétés bactéricides du blanc d'oeuf sur les microbes du groupe anthrax proteus. Selon cet auteur l'action lytique est due à des diastases de caractère protéolytique actives à de hautes dilutions.

En 1911, SUZUKI rapportait la clarification d'émulsion de cocci de l'air par des extraits leucocytaires.

En 1919, BLOOMFIELD constate la lyse de diverses espèces de Sarcina par la salive.

C'est en 1922, au SAINT MARY'S hopital de Londres six ans avant sa découverte de la Pénicilline qu'Alexandre FOURNY trouva une substance présente dans les tissus et les secrétions de l'organisme capable de dissoudre très rapidement certaines bactéries.

A cause de sa ressemblance avec les enzymes et son aptitude à dissoudre ou à lyser les cellules, FLEMING la dénomma Lysozyme, et c'est dans son mémoire intitulé " On a remarkabl Bactériolytic Element found in tissues and secretion" que FLEMING décrit cette substance existant dans le mucus nasal les larmes et le blanc d'oeuf et jouant un rôle dans la défense de l'organisme contre les microbes.

En 1927, ROBERTS et WOLF obtiennent une purification partielle du Lysozyme.

En 1937, ABRAHAM et ROBINSON obtiennent pour la première fois une forme cristallisée à partir du blanc d'oeuf.

En 1933, A. HILDING indiquait que le taux dans le mucus nasal était modifié au cours du coriza.

Dans un autre ordre d'idée, en 1938, les travaux de laboratoire d'ESMOLEVA et ceux de VIOLLE en 1952, mettent en évidence le rôle du Lysozyme dans la coagulation sanguine.

En 1947, MEYER étudia la teneur du Lysozyme dans la secrétion muqueuse gastrique et intestinale dans le but de préciser les modifications en pathologie intestinale. Il constata que le Lysozyme est capable d'hydroliser des muco-polysaccharides contenus non seulement dans la paroi ectoplasmique des bactéries lysables, mais aussi dans le mucus recouvrant les épithéliums du tube digestif; il exprima l'opinion que le Lysozyme joua un rôle dans le métabolisme de ces substances.

En 1950, GLASS cherche à traiter les affections intestinales par le Lysozyme, ou au contraire à le combattre en cas d'excès. La même année GRAY et REIFENSTEIN établirent que le Lysozyme était augmenté dans la colite ulcéreuse et l'entérite régionale.

Pour la première fois en 1952, ORZALESI montre que des agents même pathogènes peuvent être lysés, il réussit à inactiver in vitro le virus herpétique.

En 1953, ROSSI entreprend des recherches pour savoir si le Lysozyme participe dans le mécanisme de défense immunitaire.

Selon de nombreux auteurs, parmi lesquels THOMSON en 1954 et COLOBERT, 1957, en France, il est possible de conclure que le Lysozyme a une action bactériologique sur de nombreux germes Gram positif.

Citons l'éventuel pouvoir carcino-statique que

certains auteurs américains attribuent au Lysozyme.

Les tumeurs malignes occulaires connaissent parfois des régressions spontanées, ce qui s'expliquerait par le Lysozyme présent dans les larmes (BIERMAN).

En 1959, au premier Symposiom Internazionale Sub-Lysozyma die Fleming Museo della Scienza e della Tecnica Milano, des auteurs italiens : ORZALESI, MIGLIOR, CADETTU, montrent que le Lysozyme serait efficace dans le traitement de diverses affections virales à manifestations cutanées ou cutanéo-muqueuses notamment l'herpès et la stomatite aphteuse.

Ce n'est pas la première fois qu'une découverte est faite, puis mise en sommeil et reprise avec profit sous un angle nouveau à la lumière d'acquisition récente.

Le LYSOZYME

ETUDE BIOCHIMIQUE

Distribution

Le Lysozyme est extrêmement répandu dans les secrétions et les tissus animaux. Sa répartition dans l'organisme peut aider à déterminer sa fonction.

Une étude systématique amorcée par FLEMING a permis de le mettre en évidence dans les secrétions nasales et lacrymales, la salive où il accompagne d'autres principes anti-microbiens, le lait de femme, le suc gastrique, le liquide céphalo-rachidien, le liquide synovial, le liquide amniotique humain.

On le rencontre en énorme quantité dans le blanc d'oeuf de poule. La plupart de nos connaissances concernant ce ferment proviennent du Lysozyme du blanc d'oeuf qui en contient à l'état sec 9 p. 1.000.

Dans les tissus, on le rencontre dans les glandes salivaires, les cheveux, les ongles, le poumon, l'estomac, l'intestin, la rate, le rein, le tissu conjonctif inflammatoire ou cicatriciel et les leucocytes qui en contiennent beaucoup.

Ainsi, d'une manière générale, le Lysozyme paraît abondant dans les cellules du système endothélial, dans les secrétions des organes riches en ces cellules et dans celles

qui contiennent des polynucléaires altérés ou à leurs débris.

Cette constatation peut paraître assez favorable à l'hypothèse de son intervention dans l'autarcèse.

On ne le rencontre pas dans le foie ni dans la bile. Il semble manquer dans le cerveau, l'humeur aqueuse et dans le vitrée (CUTINELLI), dans la transpiration, dans l'urine.

CONSIDERATION CHIMIQUE

Le Lysozyme a intéressé d'abord les biochimistes : FROMAGEOT en a fait en France une étude très détaillée.

Le Lysozyme est une polypeptide sulfurée basique contenant environ 16 p 1.000 d'azote et 2 à 3 p.100 de soufre. Il a un poids moléculaire assez faible (entre 2.800 et 14.600). Il est constitué par une chaîne peptidique de 125 acides aminés ; l'histidine, la tyrosine et la phenylalanine sont présents respectivement à raison de 1,3 et 3 résidus par molécule. La Tryptophane est contenue à raison de 8 résidus par molécule. La molécule contient également de la methionine, de la proline et de la lysine.

Au moyen de la désamination et de l'hydrolyse partielle la structure et les enchaînements de plusieurs acides aminés

formant la molécule du Lysozyme ont été déterminés.

Le point isoélectrique est élevé 10,5 à 11 selon FROMAGEOT en 1948.

Le Lysozyme est stable et soluble en milieu légèrement acide, il résiste dans ces conditions à une température de 100°;en milieu alcalin par contre, il est insoluble et instable et est détruit par chauffage vers 70°.

Le Lysozyme résiste à la dessication, à la lumière et à la plupart des désinfectants locaux, mais est détruit par les rayons ultra-violets, les acides et les alcalins concentrés.

Le Lysozyme est filtrable par bougie de BERKEFELD en milieu acide et non en milieu neutre. Il est très facilement absorbé par les corps poreux ce qui entraîne lors de la stérilisation sur bougie une perte sensible du produit. Pour conserver le produit sans altérer sa composition fragile, on utilise la lyophilisation.

La pureté du produit est vérifiée par des analyses physiques et chimiques telles que : recherche de l'azote total, des acides aminés, détermination du spectre ultra-violet, analyse chromatographique.

Son activité est précisée par l'étude de son pouvoir lytique sur un germe étalon.

Facteurs affectant l'activité lytique du Lysozyme.

Température : Le Lysozyme présente son maximum d'activité lytique entre 37° C et 52° C.

P.H. D'après les méthodes viscosymétriques de MEYER et HANNEL, l'activité optimale d'après la libération de groupement réducteur aurait lieu à P.H. de 5,3, alors que l'optimum mesurée d'après la libération du groupement réducteur serait située à P H 4,95. Dans la salive, l'action maximale est obtenue avec un P H défini (P H 6,6°)

Ions Le calcium , le magnésium, l'ammonium, le potassium et le sodium contribuent à l'efficacité de la lyse bactérienne.

Facteurs inhibiteurs

Liquide organique : bile, urine

L'Héparine, les sulfamides inhibent ce ferment

Cliniquement, la cortisone semble inhiber également l'activité bactériolytique du Lysozyme.

Détermination de l'activité lytique

Depuis la découverte du Lysozyme en 1922 par FLEMING, de nombreuses méthodes servant à déterminer l'activité lytique du ferment ont été proposées. La plupart de ces méthodes étaient basées sur l'éclaircissement d'une suspension de bactéries sensible à l'effet du Lysozyme. Les travaux d'ALDERTON et FEVOLD en 1946 permettant d'obtenir du Lysozyme pur à partir du blanc d'oeuf ont naturellement contribué à l'élaboration de méthodes précises.

Citons enfin à titre comparatif la concentration du Lysozyme dans les larmes et la salive.

Larmes : 950 unités par cc. en gm

Salive : 1,3 à 1,7 unités

Mais les larmes possèdent un pouvoir lytique à une concentration de 1/40.000 tandis que la salive est active jusqu'à 1/300.

BACTERIOLOGIE

Action enzymatique du Lysozyme.

Le caractère d'enzyme fut reconnu de bonne heure par FLEMING et la démonstration expérimentale en est aisée.

Introduit dans une suspension de bactéries sensibles, le Lysozyme s'y fixe immédiatement.

Si l'on centrifuge avant que la lyse ait lieu, tout le Lysozyme est entraîné dans le culot. Il est d'autre part retrouvé dans le surnageant quand la lyse est achevée. Il peut alors être utilisé pour dissoudre d'autres bactéries, récupéré, et ainsi de suite.

KERN a montré que la paroi était bien altérée et que l'exosmose du contenu cellulaire devait être imputée à cette altération.

Or, quand on fait usage d'une concentration de Lysozyme élevée de l'ordre de cent à mille fois celle nécessaire pour obtenir la lyse les phénomènes sont très différents. Le Lysozyme ne détruit pas la paroi extoplasmique mais provoque l'exosmose du protoplasme.

Le Lysozyme responsable de cette transformation demeure fixé sur ces parois gélifiées. Tout se passe comme si le Lysozyme conservait de l'affinité pour les produits de dégradation de la paroi en un complexe dissociable.

Si le nombre d'espèces directement lysables par le Lysozyme paraît finalement très faible, le substrat du Lysozyme semble largement répandu dans les parois de nombreuses bactéries mais il paraît normalement inaccessible à l'enzyme. Quand il est possible de le démasquer par des traitements divers on peut observer une lyse tout à fait analogue.

Le fait que ce substrat est le plus souvent masqué et qu'un traitement préalable des bactéries est indispensable implique l'intervention de mécanisme synergique.

ACTIVITE microbienne ne metfant pas en jeu la nature enzymatique du Lysozyme.

Il ne s'agit pas ici de la fixation spécifique d'un enzyme sur son substrat, mais d'une fixation d'ordre électrostatique.

Le Lysozyme est en effet une protéine basique et présente de l'affinité pour les surfaces bactériennes dont la charge nette est habituellement négative dans la zone des P H neutre et alcalin.

Cette propriété du Lysozyme de constituer facilement des complexes se manifeste sur les substances les plus diverses pourvu qu'elles aient une charge électrique négative.

Il forme des complexes avec le sérum albumine, les acides nucléiques, les nucléoprotéines.

C'est à une adsorption de cette nature entraînant la neutralisation de la charge électrique de surface qu'il faut attribuer l'agglutination des bactéries sous l'influence de concentrations de Lysozyme.

Lorsque le Lysozyme est utilisé à des concentrations plus faibles , un autre type de modification morphologique, les bactéries non lysables deviennent peu à peu transparentes au microscope électronique, leur protoplasme paraît rétracté et présente un aspect granulaire très caractéristique.

Ces altérations s'accompagnent de troubles physiologiques en relation avec l'exosmose des constituants cytoplasmiques de nature nucléotidique notamment.

C'est à ce mécanisme que l'on peut rapporter la

méthode d'extraction des acides nucléiques à partir du Proteus par l'action du Lysozyme.

VIROLOGIE

La plupart des auteurs italiens estiment que le Lysozyme possède une action inhibitrice envers certains virus.

Comme le note ORZALESI, MIGLIOR et VERDI, l'activité antivirale serait d'ordre électrostatique.

On peut rappeler que l'emploi de protéine basique et en particulier celui de la protamine permet de purifier certains virus, notamment le virus grippal.

CASELLI ayant démontré que le Lysozyme avait tendance à se combiner avec des protéines électronégatives, dont les nucléoprotéines, émetl'hypothèse que l'action antivirale serait due à une fixation de cet enzyme au virus probablement par combinaison avec une nucléoprotéine.

Les faits suivants sont à relever :

ORZALESI, MIGLIOR et CADETTU ont remarqué que :

le virus de l'herpès simplex s'attaque aux tissus les moins riches en Lysozyme dans l'organisme, tissus dont l'activité bactériolytique n'est accrue que par l'introduction du Lysozyme dans l'animal.

Le virus herpétique se développe dans l'oeuf de poule n'ayant plus de pouvoir lytique : soit après le sixième jour d'incubation.

Le virus herpétique se fixe sur les muqueuses lorsqu'il existe des conditions modifiant les taux de Lysozyme dans les secrétions.

GIUFFRE démontre que dans les cas d'herpès labial il se produit une chute de l'activité du Lysozyme dans la salive.

In vivo : dans la kératite expérimentale du lapin. La cornée d'un oeil a été infectée par une émulsion de cerveau de souris morte par encéphalite herpétique, l'émulsion étant utilisée en concentration décroissante. L'autre oeil est infecté avec le même matériel mais additionné de Lysozyme à 2% et maintenu 1 h. à 40°.

La kératite est apparue au niveau de tous les yeux infectés par le virus seul et dans aucun des yeux ayant reçu le Lysozyme. Celui-ci a donc régulièrement inhibé le virus herpétique avant qu'il n'exerce son action pathogène.

Le Lysozyme exerce aussi une action inhibitrice envers le virus bactériophage de PIRIE, le virus sarcomateux de CASELLI.

Du point de vue thérapeutique ORZALESI a employé avec succès le Lysosyme dans les affections herpétiques des yeux.

Les médecins italiens font aussi état du succès thérapeutique dans le traitement de diverses affections virales à manifestation cutanées ou cutanéo-muqueuses, notamment l'herpès et la stomatite aphteuse.

- A P H T O S E -

E T I O L O G I E

La nature virale de l'affection vient d'être récemment reconnue par SEZER. Cet auteur a pu cultiver sur la membrane chorio-allantoide de l'embryon de poulet le virus obtenu dans les épanchements sub-rétiniens de malades atteints de chorio-rétinite aphteuse. Il a ensuite démontré l'existence d'une virémie sanguine et urinaire chez les malades et a isolé le virus au microscope électronique.

Au cours des mêmes travaux SEZER a mis en évidence l'existence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades, particulièrement abondant lors des poussées comme le démontrent les réactions de fixation de complément.

L'affection serait contagieuse ; la contagion se ferait par l'intermédiaire des urines et peut-être des selles.

V I R U S

Avec les progrès de la thérapeutique anti-infectieuse et la réduction graduelle des maladies bactériennes, nous voyons augmenter le nombre des maladies causées par les virus qui tendent de plus en plus à occuper le premier plan de la pathologie infectieuse. C'est pourquoi, il n'est pas étonnant de constater l'augmentation de la fréquence de l'aphtose, soit sous la forme de maladie générale grave isolée par TOURAINE, soit sous la forme d'aphtes banaux.

Aussi l'étude des virus est-elle un épisode important de la lutte contre les maladies infectieuses. Elle est aussi une voie d'exploration de la physiologie cellulaire.

Quels caractères les différencient des autres agents infectieux ? Comment se reproduisent-ils ? Comment évoluent-ils ? Quelle place occupent-ils dans l'échelle des être organisés ? Sont-ils vivants, et quelle est leur nature ?

Le premier caractère que l'on reconnaît au virus est sa petite taille et sa nature particulaire.

Le deuxième caractère est son parasitisme intracellulaire obligatoire.

Le troisième est sa spécificité.

Il a une composition chimique définie capable de provoquer des réactions immunitaires identifiables.

La quatrième est sa plasticité.

Toutes les propriétés des virus sont en dernière analyse, sous la dépendance de leur composition chimique centrée sur un acide nucléique.

Cette composition chimique nucléoprotidique est bien le caractère fondamental d'un virus puisqu'elle détermine ou implique sa taille, sa dépendance d'un système cellulaire, sa spécificité antigénique, son mode de reproduction et sa continuité génétique.

VIRUS et altération de la cellule vivante.

Une conséquence importante de la multiplication intra-cellulaire des virus est le fait que si les virus sont trop petits pour que nous puissions les voir, même avec le meilleur microscope, nous pouvons dans la plupart des cas reconnaître les altérations microscopiques qui accompagnent leur irruption dans la cellule.

Dans la plupart des cas, néanmoins, les altérations cellulaires causées par un virus sont caractéristiques d'une famille de virus plus que d'un seul virus, et si elles facilitent ou orientent le diagnostic, elles ne permettent pas toujours

de préciser la variété particulière du virus.

Immunité et lutte contre les maladies à virus

Le problème de l'immunité, c'est-à-dire de l'acquisition de la résistance à l'infection par un virus présente un intérêt pratique évident.

La résistance au virus dépend pour une large part de facteurs locaux tissulaires. Elle nous apparaît en cela bien différente de l'immunité que nous avons appris à connaître dans les maladies bactériennes, où la résistance acquise dépend surtout des anticorps sériques, qui par l'intermédiaire du sang circulant, étendent la protection à tout l'organisme.

Immunité des anticorps

Déjà en 1922, LEVADITI montrait qu'un lapin guéri d'herpès, après inoculation intra-oculaire devient résistant à une inoculation dans le cerveau. Cependant, on ne peut mettre en évidence dans un sang circulant la présence d'anticorps auxquels jusque-là on rattachait toute l'immunité. Mais si l'on prélève le cerveau du lapin, on constate qu'il est capable de neutraliser in vitro une suspension virulente d'herpès.

Sous l'influence de l'infection ou de la vaccination

le cerveau a donc formé des anticorps tissulaires, mais la résistance de cet organe ne s'étend pas au reste de l'organisme.

Nous pouvons classer les maladies à virus en quatre groupes. Dans le premier groupe, nous trouvons les maladies les plus nombreuses, dans lesquelles l'infection est suivie d'une immunité prolongée sans persistance de virus dans l'organisme.

Un deuxième groupe des maladies réunit celles dans lesquelles la guérison ne s'accompagne ni d'une immunité de longue durée, ni de persistance du virus. Tous les éleveurs par exemple savent qu'une vache guérie de fièvre aphteuse n'est plus contagieuse, mais qu'au bout de deux mois il peut lui arriver d'être contaminée à nouveau.

Dans le troisième groupe, nous mettrons les affections à virus dans lesquelles on peut voir persister l'infection dans l'organisme sans établissement de l'immunité. C'est le cas de la Psittacose.

Enfin dans un quatrième et dernier groupe, nous rangerons les maladies dans lesquelles on voit s'établir l'immunité et néanmoins le virus persister dans l'organisme. C'est le cas du papillome de Shope du lapin.

Interférence

Il faut enfin rapprocher l'immunité dans les maladies

à virus des phénomènes que l'on groupe sous le nom général d'interférence.

Le phénomène d'interférence consiste essentiellement en un blocage des récepteurs cellulaires d'un virus par un autre virus.

MAGRASSI a le premier réalisé la protection du lapin contre un virus herpétique encéphalitogène par l'inoculation à la cornée d'un virus keratogène non neurotrope.

On peut distinguer, dans les phénomènes d'interférence :

a) ceux qui se produiront avec un même virus entre les souches faibles et les souches fortes

b) l'interférence entre 2 virus voisins mais antigénétiquement différents, entre grippe à virus A et grippe à virus B

c) Interférence entre 2 virus différents sans communauté antigénétique.

d) interférence entre virus vivants et virus tués.

Interferon

C'est l'élaboration par les cellules d'une substance l'interferon qui explique les phénomènes d'interférence.

C'est une substance de nature protidique stable à froid, détruite à 60° en une heure, à 100° en 5' non antinégénétique détruite par l'éther, la pepsine purifiable par la

Trypsine précipitée par le sulfate d'ammonium.

L'interféron résulte d'une déviation métabolique de la cellule et son action nécessite pour se manifester la présence de la cellule vivante. L'interferon n'est pas actif in vitro.

La spécificité de l'interféron est relativement faible vis-à-vis des virus.

Par contre, la spécificité cellulaire de l'interféron est étroite. S'il est élaboré par les cellules de la membrane chorioallantoïde de l'oeuf de poule, il n'agit pas en présence de rein de singe ou de rein de veau.

La mise en évidence de l'interféron marque le départ de travaux importants sur l'étude de l'immunité à l'échelle cellulaire.

Antarcèse

Enfin, il faut tenir compte dans l'immunité aux maladies à virus, de l'immunité para-spécifique ou antarcèse (AYCOCK 1928) qui résulte de l'équilibre des moyens naturels de défense de l'organisme.

En effet, la lutte contre les virus utilise non seulement les anticorps, la phagocytose, et tous les moyens de

l'immunologie classique, mais encore de nombreux facteurs physiologiques.

Parmi ceux-ci, citons la résistance cellulaire spécifique des tissus en contact avec le virus, les substances naturelles anti-virus présentes dans les secrétions contre le Lysozyme que l'on trouve dans les larmes et la salive.

Mentionnons l'intervention des facteurs hormonaux car si l'action de certaines hormones favorise l'infection de l'organisme, d'autres, au contraire, augmentent la résistance (ainsi agirait peut-être le cortancyl).

Des facteurs nutritifs

La carence en vitamine A ou en vitamine B augmente la résistance au virus.

Enfin, le rôle de l'intégrité physiologique du système nerveux.

Ainsi, la résistance aux virus qui font appel à tous les aspects connus de l'immunité comporte des modalités de réponse de l'organisme dont la multiplicité échappe à toute généralité.

La résistance aux virus dépend de facteurs extrêmement complexes où concourent tous les éléments de l'organisme spécifiquesou non qui jouent un rôle dans l'équilibre physiologique.

Il n'existe pas de vaccin pour toutes les maladies à virus et les vaccins sont inefficaces contre la maladie déclarée. Pourtant de très grands espoirs sont depuis longtemps tournés vers la chimiothérapie, vers l'obtention de produits naturels ou synthétiques capables de protéger contre le virus ou de guérir la maladie.

Les virus s'introduisent dans la cellule et s'y multiplient en causant à la cellule des dégâts irréparables qui entraînent sa mort. Il est nécessaire que les produits actifs contre les virus soient capables eux aussi de pénétrer dans la cellule et inhiber ou neutraliser le virus sans léser la cellule elle-même.

L E S M A L A D I E S A P H T E U S E S

ETIOLOGIE

Il y a quelques années SEZER a isolé le virus de l'aphtose de BEHCET et TOURAINE sur la membrane chorio-allantoîdienne du poulet. Il a provoqué expérimentalement une encéphalite et une chorio-rétinite.

Récemment BENSIGU et SEZER isolaient à nouveau le virus dans l'Hypopion.

Quant au germe de la fièvre aphteuse, il s'agit d'un autre virus dont on connaît parfaitement plusieurs types immun ologiques.

L'aphte est la lésion élémentaire d'une même ecto - dermose à symptomatologie plus ou moins riche.

Nous étudierons donc d'abord l'aphte, puis nous passerons en revue les affections qui ont pour un de leurs

symptômes cette lésion élémentaire.

L'APHTE

L'aphte est un petit élément éruptif de la taille d'une tête d'épingle à une lentille évoluant en quatre stades successifs maculeux, papuleux, vésiculeux, pour aboutir à la production d'une petite ulcération. En effet, les stades maculeux et papuleux éphémères passent finalement inaperçus. C'est la vésicule qui peut attirer l'attention par la douleur qu'elle provoque. Vésicule arrondie ou ovalaire remplie d'un liquide louche ou lactescent. Ce stade est également très éphémère.

Elle se rompt rapidement et sa rupture détermine une petite ulcération douloureuse, cuisante, pour laquelle le malade vient consulter, l'élément n'étant observé dans la majorité des cas qu'à son stade ulcéreux.

On observe alors une ulcération arrondie ou ovalaire d'aspect général cupuliforme bordée d'une auréole rouge très fine, mais très nette, caractéristique. Son fond d'abord jaune beurre frais puis rapidement grisâtre est tapissé d'un enduit très adhérent qui est en réalité l'épithélium épais macéré en voie de sphacèle et qui ne peut être détaché.

Autour de l'ulcération, la muqueuse est normale sauf dans le cas particulier d'infection surajoutée.

FORMES CLINIQUES

Aphtes banaux.

Fait essentiel, l'aphte est isolé, les éléments ne confluent pas, ne se rassemblent pas, on trouve un élément ou deux.

Les signes fonctionnels sont tout d'abord une douleur très vive, locale, spontanée ou provoquée, irradiant au loin vers le menton, vers le cou, vers l'oreille.

Il s'agit d'une douleur vive, d'une cuisson exagérée par les frôlements, la mastication, par les acides, qui rend la parole et la mastication difficiles.

Les réactions ganglionnaires sont discrètes mais constantes.

La lésion disparaît en 4 à 8 jours. Il faut noter qu'elle a été précédée et qu'elle s'accompagne de troubles digestifs plus ou moins accusés, d'une langue saburrhale et d'une asthénie.

Les circonstances d'apparition font isoler des formes différentes;

Forme psychique, forme allergique, traumatique, endocrinienne, infectieuse, réflexe.

EVOLUTION

La réparation commence le 4ème ou 5ème jour pour se terminer au 8ème jour sans laisser de trace.

Il faut connaître le cas rare où un aphte se transforme en une véritable petite ulcération grisâtre reposant sur un fond infiltré. La réparation demande alors 3 semaines.

SIEGE

L'aphte peut siéger sur n'importe quelle partie de la muqueuse. On ne le rencontre jamais sur la face cutanée des lèvres.

L'aphte typique est isolé. Les ulcérations ne confluent pas, ne se rassemblent pas. On trouve ainsi un élément ou deux éléments isolés qui siégent : sur la pointe de la langue, dans un cul de sac vestibulaire, le long d'un frein des lèvres, sous la langue, à la face interne des joues.

ANATOMO PATHOLOGIE

L'unité clinique de l'aphtose est confirmée par l'étude histologique.

La lésion initiale serait une artériolite des vaisseaux sous muqueux : leur paroi est épaissie par une forte infiltration leucocytaire soit en nappe,soit en foyers. Cette artériolite est suivie d'une spongiose du corps muqueux de MALPIGHI. Une importante leucocytose infiltre le chorion qui serait le siège de lésion d'artério-capillarite ou de thrombo-phlébite.

Puis l'épithélium se nécrose et tombe laissant à nu une ulcération qui se recouvre d'un enduit fibrineux avec cellules épithéliales dégénérées.

Il est peu d'individus qui n'aient présenté un aphte au moins dans leur existence.

D'autres font quelques crises accidentelles et éloignées. D'autres enfin font des crises fréquentes non cycliques à chacune de leurs règles. C'est dans ces formes qu'on rencontre l'aspect un peu différent de l'aphte géant.

On trouve les mêmes caractères que ceux de l'aphte banal mais considérablement accusés.

Ils sont tenaces et récidivants, quelques fois chroniques, et prennent alors un aspect qui les éloigne considérablement de la forme habituelle, pouvant persister des mois entiers, véritables ulcères angio-neurotiques.

Une autre forme survient chez l'enfant au moment de l'éruption dentaire, la stomatite d'éruption erythémato-aphtoïde de CORBEIL avec laquelle nous associerons la stomatite aphteuse des pédiâtres.

Par place sur un capuchon au contact d'une dent ou d'un groupe de dents en évolution, on aperçoit quelques éléments éruptifs aphtoïdes. Ce sont de petites ulcérations arrondies grosses comme un grain de mil, au fond gris sale. On ne note pas le liseré carminé périphérique si accusé de l'aphte typique car toute la muqueuse environnante est écarlate.

STOMATITE APHTEUSE

Cette stomatite parfois même sporadique succède souvent à la contagion par un sujet atteint de la même maladie après incubation de un ou deux jours.

Une fièvre se déclare avec asthénie marquée. Puis brutalement apparaît un exanthème à la partie distale des membres, puis des vésicules se forment, enflent, remplies d'un liquide louche. L'épithélium disparaît et l'ulcération se recouvre d'une croûte jaune puis noire. La localisation est caractéristique.

Concomitante ou succédant de peu aux lésions cutanées naissent les lésions muqueuses généralisées occupant toute la muqueuse buccale, d'autres apparaîssent sur la muqueuse du nez, des yeux.

Il s'agit donc d'une maladie générale, mais il est possible de voir des formes frustres se manifestant uniquement par une stomatite.

APHTOSE DE TOURAINE - LE SYNDROME DE BEHCET .

C'est un ensemble de symptômes où dominent d'abord des lésions aphtoïdes des muqueuses buccales ou génitales.

Puis s'y associent des troubles oculaires. Des

manifestations articulaires et parfois des troubles neurologiques.

La stomatite comprend des lésions qui ont au début l'aspect aphtoïde ; les lésions génitales ne sont pas constantes.

Ces ulcérations apparaissent par poussées de 15 jours à trois semaines, disparaissent et récidivent éternellement.

Les ulcérations très proches de l'aphte typique avec pourtant une réaction plus accusée de l'ensemble de la muqueuse buccale, le halo périphérique caractéristique est à peine visible. La langue gonflée, les joues épaissies s'irritent au contact des arcades dentaires.

Pendant les crises plus violentes apparaissent des ulcérations sur la paroi postérieure du pharynx qui gagnent l'oesophage et la muqueuse gastrique.

C'est au cours de ces crises qu'apparaissent les lésions oculaires iritis uni ou bi-latérales. La complication majeure réside dans les tromboses et les hémorragies qui entraînent la cécité et parfois la mort quand il s'agit d'une hémorragie intestinale grave.

D'autres complications aussi sérieuses mais rares intéressent le système nerveux. Le fait le plus curieux est la modification des ulcérations.

Elles perdent leur forme arrondie pour devenir plus ou moins irrégulières. Leur taille grandit, leurs bords sont épais, infiltrés, elles sont plus profondes et laissent des cicatrices qui ne disparaissent que très lentement.

LES DIVERSES THERAPEUTIQUES DES APHTES

Jusqu'à ces vingt dernières années environ, on tenait les aphtes buccaux pour une maladie locale, relevant d'une médication locale.

Les cautères furent d'abord utilisés et tour à tour la pierre infernale, la pierre divine ; les deux crayons selon SABOURAUD n'entraînèrent jamais la guérison tout en provoquant parfois de graves escarres.

Actuellement on a tendance à tenir les aphtes pour l'expression muqueuse la plus fréquente d'une maladie générale à lésions polymorphes : l'aphtose.

Ainsi se trouve justifié l'usage de médications parentérales dont la multiplicité relève de la succession des modes pathogènes et des doctrines régnantes.

L'usage des anti-infectieux banaux, des antibiotiques chimiques ou fongiques font penser à une origine infectieuse.

Prescrire la cortisone c'est accepter le rôle étiologique d'une allergie générale ou de contact.

L'utilisation du virus vaccinal ou de l'auto-hémothérapie découle de la possibilité d'une origine virale des aphtes.

Dans le rôle possible d'une carence dans la pathogénie des aphtes, les vitamines occupent une place de choix. Il en est ainsi du complexe vitaminique B et de la pyridoxine qui a pris place dans l'arsenal anti-aphteux par ses propriétés sédatives spectaculaires.

Le traitement de cette affection est jusqu'à présent aussi varié que décevant.

TRAITEMENT LOCAL

Il faut supprimer toutes les lésions irritatives locales dentaires, amygdaliennes ou pharyngées, éviter les aliments trop chauds ou trop acides, les épices, les condiments, l'alcool, les noix, les noisettes, les amandes, le tabac, les dentifrices irritants, et parmi les médicaments, l'aspirine et la phénolphtaléine.

Substances anesthésiantes

Collutoires cocainés à 1% ; gargarismes avec une solution calmante du type ci-après : hydrate de chlorate o,50 salicylate de soude o,50 Cocaïne 1 g. eau Q S P 100

Substances cicatrisantes

Des cautérisations peuvent être faites par attouchement plusieurs fois par jour avec une solution d'éosine, de fushine, de bleu de méthylène et surtout d'acide chromique à 1% d'acide trichloracétique à saturation (il suffit de laisser dans un flacon ouvert les cristaux au contact de l'air) ou de salicylate de soude à 5 g p. 25 cm^3 d'eau. On peut aussi faire deux attouchements avec un crayon monté de nitrate d'argent.

Antiseptiques

Il est bon d'utiliser des antiseptiques pour prévenir l'infection.

Gargarisme au borate de soude (1 g pour un gargarisme) ou au chlorate de potasse (5 g p 100 d'eau) écouvillonnage des arcades dentaires à l'eau oxygénée, pulvérisation d'eau bouillie à faible pression.

Application de mercurochrome, de gonacrine, violet de gentiane, des collutoires au novarsenobenzol, le brossage des dents, et comme dentifrice le perborate de soude.

Antibiotique-

Application locale d'un antibiotique Terramycine. KENNETH utilise la terramycine sous forme de pastilles de quinze milligrammes.

NATHANSON associe l'antibiotique à des vitamines B et C, COLLING et STOUT emploient la terramycine sous forme de poudre aromatisée, de tablettes de cinquante milligrammes.

Chaque prise est dissoute dans 4 cuillérées à soupe d'eau chaude ; avec la solution obtenue, le malade se rince la bouche à la dose d'une cuillérée à soupe pendant trente secondes et répète à concurrence de 4 cuillérées. Le traitement est recommencé après chaque repas.

Les AMMONIUMS QUATERNAIRES sont utilisés : on fait l'attouchement des ulcérations avec du Biocidan chirurgical et l'on fait sucer des pastilles de Biocidan.

OCHANDIANO OYARBAZAL utilise un dérivé soluble de la chlorophylle (cuprochlorophylle) ; le produit est appliqué localement 3 fois par jour.

VILENSKI, BARA, NETTER et CLERC ont traité plusieurs stomatites aphteuses importantes par des pulvérisations quotidiennes d'acétate d'hydrocortisone dilué à raison de 1 cm^3 de solution (vingt cinq milligrammes de produit pur) dans 20 cm^3 de sérum physiologique. L'application est faite au pulvérisateur à raison de deux à cinq pulvérisations.

TRAITEMENT GENERAL :

Ces malades présentent toujours des troubles digestifs.

Il faut équilibrer leur alimentation. Chez les constipés chroniques, une courte cure d'auréomycine ou de rovamycine à 0,10 grammes ou 1 comprimé de rovamycine à 0,250 grammes , toujours associé à un comprimé de Becozyme et à la levure de bière.

LA VITAMINOTHERAPIE

A été préconisée sous forme de

- Vitamine P P (1 gramme par jour pendant dix jours)
- complexe B : Becozyme fort 3 dragées par jour
  vitamine B 6 deux cent cinquante milligrammes en intramusculaire une série de cinq piqûres
- vitamine C surtout à hautes doses un gramme cinquante par jour en injection intra-veineuse par cures mensuelles de 6 jours.

Médication de choc sous forme d'AUTO HEMOTHERAPIE une dizaine d'injections intra-musculaires de quelques centimètres cubes de sang du malade pris au pli du coude à raison d'une injection tous les deux ou trois jours. L'urotropine, à petite dose prescrite longtemps, le salycilate de soude, l'hyposulfite de soude en cachets, trois à cinq par jour pendant plusieurs semaines.

LES ANTIHISTAMINIQUES

De synthèse avec l'embarras du choix. WHITWELL rapporte TOURAINE, préconise notamment les injections de " Benadryl " à

raison de deux cents à trois cents milligrammes en un à trois jours.

DES ANTIPALUDEENS

BOLBERT et son Ecole emploient des antipaludéens de synthèse dans les stomatites bulleuses. La Nivaquine en particulier, associée d'abord au Cortancyl.

LES RAYONS X

ARKHANGUELSKII pratique la radiothérapie profonde : irradiation locale dans la région atlo-axoidienne à la hauteur des deux premiers ganglions cervicaux sympathiques. Les doses employées sont de deux cents roentgens, avec des filtres d'aluminium de trois millimètres d'épaisseur.

HORMONOTHERAPIE

BATAILLE préconise le Cortancyl en cure prolongée avec surveillance attentive du malade dans l'aphtose de TOURAINE il ne dépasse pas dix milligrammes par jour et une injection mensuelle d'heptylate de testostérone doit lutter contre une ostéoporose possible. Connaissant les conséquences lointaines de l'emploi prolongé de ce médicament pourtant efficace, il écrit " Il faut tenter tous les traitements dans l'espoir de supprimer un jour les corticoïdes."

LA PYRIDOXINE

(Action de la Pyridoxine dans les aphtes buccaux permettant une comparaison)

Chlorhydrate de Pyridoxol en injection intra-musculaire.

Actions

- sur les douleurs

Elle est remarquable et paraît élective.

Parfois guérison d'allure magique obtenue en 12 heures.

Dans la plupart des cas, la disparition de la douleur est moins spectaculaire. Si elles cèdent dix à douze heures après la première injection, elles récidivent vers la seizième heure, mais obéissent tout aussi bien que la première fois à une nouvelle dose de médicament. Une troisième reprise, si elle est possible, est toujours jugulée avec la même facilité.

Le plus souvent trois ou quatre injections suffisent pour obtenir une guérison définitive.

Il n'y a pas de différence entre l'action de la pyridoxine sur la douleur des aphtes communs et sur celle des aphtes récidivants ou de grande taille.

- sur les lésions

Rien n'est plus curieux que le contraste entre l'action rapide et évidente de la Pyridoxine sur les douleurs et la médiocrité de ses effets sur la cicatrisation des lésions.
La zone périphérique érythémateuse est encore visible six à huit jours après l'arrêt du traitement.

La disparition des aphtes de grande taille nécessite dix jours au moins.

- sur les récidives

Paraît avoir une influence modératrice sur le processus responsable des récidives d'aphtes buccaux.

La pyridoxine agit sur le système nerveux périphérique et est activedans les polynévrites, le diabète, l'alcoolisme.

On peut penser que son action sur les aphtes buccaux relève du même mécanisme et que le retour à la sensibilité normale est du à l'action de la drogue sur les terminaisons nerveuses de la muqueuse buccale.

D'autres auteurs, GEORGES et GAUVAL GOLDSTEIN invoquent un état d'apyridoxinose latent pour la raison suivante :

Les tissus humains contiennent des métaux anormaux provenant de l'usage excessif d'aliments conservés en boîtes métalliques, d'eau de boisson en contact permanent avec les canalisations et de la lente érosion de pièces d'appareils dentaires ; or, ces ions métalliques sont particulièrement aptes à détruire les complexes enzymatiques pyridoxiniques.

C A S C L I N I Q U E S

TRAITES par l'Association LYSOZYME - PYRIDOXINE

Expérimentation faite dans le service de

Monsieur le Professeur CERNEA

Centre de Stomatologie Chirurgicale

Hôpital Saint-Louis

NOMS	Dg Clinique	Lésions élémentaires Localisations buccales
DEL 36 ans F (1)	Aphtose buccale synchrome des règles depuis la puberté, rémission lors d'une maternité actuellement évolution anarchique progressive et continue	Aphtes typiques de petites dimensions disséminés à toute la muqueuse
LAV 30 ans M (2)	Aphtose buccale depuis 4 mois	Eléments peu nombreux, petits disséminés à toute la muqueuse. Eléments plus nombreux lors de l'absorption de certains aliments (tomates)
SZL L8 ans F (3)	Aphtose récidivante	Aphte géant I Trois éléments successivement Siège :sillon vestibulaire
POM 41 ans M (4)	Aphtose récidivante depuis trois ans.	Eléments croissants en nombre et en taille Siège :toute la muqueuse buccale
EGA (5)	Aphte récidivant	Palais
DEL 58 ans (6)	Aphtes périodiques depuis l'adolescence et en permanence depuis 6 ans	Aphtes géants
CHA 75 ans F (7)	1) stomatite bulleuse récidivante depuis 57 2) brûlures buccales et sécheresse de la muqueuse	Luottes Ulcérations retro-incisive
MER 22 ans (8)	Inflammation d'un petit adenome salivaire	Ulcération palatine paramédiane très douloureuse

Lésions associées	Traitements antérieurs	Lysozyme B	Résultats
	Vaccin auto-hémothérapie cortancyl sans résultat	10 p.jour au moment des règles	Amélioration. Des éléments avortent, localisations moins étendues
	Polyvitamines résultats transitoires	8 p. jour 8 jours	Aphtes moins nombreux notamment lors de l'absorption des aliments déclenchants et limitation de leur éruption
		8 p. jour	non revu
gastrite concomitante localisation digestive	polyvitamines mycostatine chloramphénicol lysozyme	8 p.jour 15 jours de suite	Amélioration très rapide Une glossette mise au contact de l'aphte le fait disparaître en trois jours. Guérison
	échec de tout traitement	8 p.jour	évolution plus rapide des éléments trois jours au lieu de huit jours
	échec de tout traitement	8 p.jour	action peu marquée mais légère amélioration cependant rythme plus espacé des poussées
Eléments cutanés et vulvaires	Vitamine B 12 pulvérisation hydrocortisone nivaquine	8 p.jour	résultat sur les brûlures mais amélioration de la lésion
		8 p. jour	amélioration en 8 jours

NOMS	Dg Clinique	Lésions élémentaires Localisations buccales
DAR 57 ans F (9)	Ulcération alphtoïde	Unique au niveau du frein
GAR 60 ans M (10)	Aphte géant	Lésion taille d'une pièce de cinquante centimes sur la partie postérieure du bord droit de la langue
CRE M (11)	Aphte isolé douloureux	Au fond d'un vestibule
SAR 51 ans M (12)	Lichen verruqueux	Crête maxillaire inférieure droite Sur les deux joues
JEG 26 ans M (13)	Lichen érosif	joue gauche lèvre inférieure Bord latéral droit de la langue
VIV 60 ans F (14)	Lichen érosif avec signe fonctionnel (brûlure)	Face interne des joues Langue
KEL 71 ans M (15)	Maladie de Bowen	Lésion érosive des lèvres et des joues
GOU 55 ans F (16)	Erosion de la pointe de la langue plus glosso-dynie	

ésions ssociées	Traitements antérieurs	Lysozyme B	Résultats
		8 p.jour	Très amélioré en deux jours Ulcération presque cicatrisée en une semaine
		8 p.jour	En deux jours réduction de la lésion. Non revu par la suite
		1 glossette au contact	disparition rapide de la douleur de l'aphte en trois jours
	Hydrocortisone (infiltration locale)	8 p.jour	pas de résultat (électrocoagulation de la lésion gingivale)
		8 p.jour 20 jours	Disparition de l'aspect érosif au 5ème jour Maintien des résultats après 15 jours
		8 p. jour 15 jours de suite	nette amélioration : éléments disparus sur la langue. Ailleurs voile à peine visible mais persistance des brûlures très atténuées toutefois.
		8 p. jour 7 jours	Lésion érosive très améliorée en 8 jours, ainsi que les douleurs
	Atarax Hémoscorbine glutamate ferreux Nozinan sans résultat	8 p.jour 8 jours	Au bout de 8 jours cicatrisation muqueuse normale, disparition de la rougeur, mais persistance de la glossodynie

NOMS	Dg Clinique	Lésions élémentaires Localisations buccales
BOU 73 ans M (17)	Ulcération de la face inférieure de la langue. Lésion hyperkeratosique et érosive douloureuse	Langue
TE 34 ans F (18)	Aphtes récidivants rebelles et douloureux	Linguo-jugales
BRE 60 ans F (19)	Aphtose buccale Tenace depuis 2 mois Très douloureuse empêchant l'alimentation	Sur la langue Sous la langue Lèvres supérieure inférieure
OP F (20)	Aphtes récidivants	Linguo-jugales
DAU (21)	Aphtes	
SUD (22)	Stomatite après traitement par le cobalt Brûlure + sécheresse	

sions sociées	Traitements antérieurs	Lysozyme B	Résultats
ectro-agulation ans av. une pla- e de leu- kératose tro-commissurale	Vitamines Eau de St Christau		Cicatrisation en 2 mois
	Vitamine B 6	8 p. jour	Bon Guérison maintenue depuis 4 mois
	Vitamine C Vitamine (B1 ((PP (B6 Vitamine B6	Lysozyme plus Pyridoxine	Amélioration en 48 heures Guérison en 4 jours
	Vitamine C Divers	8 p.jour	Guérison maintenue depuis 8 mois
		8 p. jour	Amélioration en 24 heures Guérison en 36 heures
	Vitamine PP		Amélioration Disparition des brûlures Réapparition de la salive

Noms	Lésions	Traitements antérieurs	Lysozyme B 6	Résultats
RAG 2 ans F (23)	Stomatite aphteuse Poussée dentaire	antibiotique	6 p. jour	Echec
GUI 12 ans F (24)	Herpès	Divers	8 p. jour	Sédation des douleurs en 24 heures Récidive au bout d'un mois
DUR M (25)	Epithelima en surface Douleur		8 p. jour	Sédation de la douleur
BOU M (26)	Lichen érosif	Divers	8 p. jour	Sédation de la douleur cicatrisati
PRE M (27)	Lichen érosif		8 p. jour	Sédation de la douleur cicatrisati
TIX M (28)	Lichen érosif		8 p. jour	Sédation de la douleur Cicatrisati

RESULTATS DE CETTE EXPERIMENTATION

But de cette expérimentation

Il a paru intéressant d'expérimenter ce nouveau produit dans des affections particulièrement rebelles à des traitements multiples et inefficaces.

Les cas retenus concernent la muqueuse buccale et se répartissent comme suit :

Aphtoses buccales récidivantes	9
Aphtes isolés	4
Herpès	1
Lichens érosifs	5
Lichens verruqueux	1
Lésions érosives isolées et douloureuses	7
Maladie de Bowen	1

Mode d'administration

Les glossettes sont mises au contact des lésions, et il est conseillé au malade de les laisser fondre sur place.

La posologie standard quelque soit l'âge (l'âge de

nos malades s'échelonne entre 10 et 73 ans) est de 8 glossettes régulièrement réparties dans la journée. Ce traitement est poursuivi pendant 8 jours et il est repris en cas de récidive.

Le traitement le plus long s'est étendu sur un mois.

Tolérance du produit :

Elle est bonne. Dans aucun cas il ne fut noté de troubles digestifs (vomissements,gastralgie, diarrhée)
d'incidents allergiques ou toxiques
et de saveur buccale particulière

Analyse des résultats

Sur les 28 cas étudiés

9 succès spectaculaires

dans 4 cas d'aphtose récidivante (obs.4.18.19.20)

dans 4 cas de lichen érosif douloureux (obs. 14.26.27.28)

dans 1 cas d'ulcération aphtoïde isolé (obs.9)

13 fois il s'agissait d'aphtes ou aphtoses, on constate :

Sur l'élément aphteux isolé :

un raccourcissement notable de l'évolution de la lésion limitée à 3 ou 4 jours lorsque le délai habituel est de 10 jours.

Une modification de son aspect dont les dimensions se réduisent en même temps que s'atténue le caractère érosif très particulier de cette lésion.

Enfin, une disparition franche de la douleur dès le deuxième jour.

Sur la poussée aphtoïde :

Régression importante du nombre des éléments

Diminution de la sensibilité aux causes déclenchantes (obs. 2)

Limitation de l'étendue du territoire atteint

Sur le rythme des poussées :

Elles deviennent plus espacées, et lors des récidives les éléments avortent.

A distance

Des guérisons ont été obtenues chez des sujets présentant une aphtose récidivante depuis plus de dix ans.

Dans tous les cas une nette amélioration est notée (sauf sur la stomatite érythémato-aphtoïde d'éruption dentaire.

6 fois il s'agissait de lichens

Sur les cinq lichens érosifs, il fut observé une disparition en deux à cinq jours de l'aspect érosif et des douleurs. Par contre, sur le lichen verruqueux, aucune action ne fut retenue.

7 fois, il s'agissait de lésions isolées et douloureuses.

Les résultats sont plus difficiles à apprécier, mais on a toujours remarqué la sédation de l'élément douleur.

Dans 1 cas de maladie de Bowen, l'aspect érosif s'est trouvé amélioré et réduit en 8 jours.

RESULTATS COMPARATIFS

L'intérêt de cette expérimentation réside dans le fait que la majorité de nos malades avaient subi antérieurement sans succès des thérapeutiques les plus diverses. Parmi celles-ci, soulignons les bons résultats obtenus par l'emploi de cette nouvelle forme de Lysozyme Pyridoxine alors que les présentations de Lyzozyme seul utilisées jusqu'à ce jour (par voie buccale ou par injection intra-musculaire, ou par les deux voies associées) n'avaient amené aucun résultat (obs.4)

Il semble donc que l'emploi de ce produit actif par voie buccale puisse fournir des résultats intéressants et appréciables, principalement dans le traitement des aphtoses récidivantes et des lichens érosifs.

C O N C L U S I O N S

Il existe en stomatologie, un ensemble d'affections rebelles aux différentes thérapeutiques utilisées : antibiothérapie, médication désensibilisante, corticothérapie, vitaminothérapie.

L'aphtose récidivante et le lichen érosif sont rebelles à ces médications classiques.

Le Lysozyme : antibiotique particulier, puisqu'il semble participer aux défenses naturelles de l'organisme, a été également utilisé avec des résultats inconstants et décevants.

D'autre part, la Vitaminothérapie générale ou locale et particulièrement la Pyridoxine, a été proposée sans que cette thérapeutique apparaisse comme pleinement satisfaisante.

Nous avons associé deux agents : le Lysozyme (action anti-infectieuse et enzymatique) et la Pyridoxine, sous forme de comprimés Glossettes, en vue d'une utilisation locale.

Les résultats rapportés montrent que cette association nouvelle constitue une thérapeutique dont l'action est différente des deux constituants utilisés isolément.

Des affections rebelles à des médications antérieures ont été améliorées ou guéries.

Enfin, aucune intolérance n'a été enregistrée.

Vingt huit cas représentent des observations particulièrement intéressantes en raison de l'échec des thérapeutiques antérieures et parce qu'elles étaient des formes qui, d'emblée, avaient une certaine gravité par l'aspect et l'étendue des lésions.

Neuf guérisons ont été spectaculaires, chacune dans une forme différente : aphtose récidivante, aphte isolé, lichen érosif douloureux.

Dans les autres cas, cette association agit :

sur les douleurs

sur les lésions aphtoïdes dont l'évolution, le nombre et l'étendue sont diminués de façon notable

sur les récidives qui deviennent plus espacées

Il agit aussi :

sur l'aspect érosif des lichens : réépithélialisation.

L'association Lysozyme-Pyridoxine, en traitement local constitue donc une thérapeutique nouvelle et intéressante.

Il n'est pas possible actuellement d'expliquer de façon parfaite ces constatations cliniques à la lumière des mécanismes d'action de l'un ou de l'autre de ces agents.

Il est néanmoins possible d'avancer une hypothèse faisant intervenir une potentialisation de l'action inhibitrice anti-virale ou enzymatique du Lysozyme par l'influence de la Pyridoxine, sans pour autant éliminer la possibilité d'une action directe tissulaire de la thérapeutique considérée : mécanisme de la régénération muqueuse ou mécanisme de défense de cette muqueuse.

B I B L I O G R A P H I E

ACHER R., CHAUVET J. et COLL - Isolement et caractérisation des peptides courts obtenus par hydrolyse acide. Bull. Soc. chim. biol. § 36 : 167.79.1954

ACHER R.,SUTISZ et FROMAGEOT C. - Sur la structure du Lysozyme Biochim. Biophys. Acta Amst 8 : 442.9.1952

ADDAMIANO L. - C.R. Ist. Sup Sanita 1955.18.280

ALBANO V. - Bol Ist Seroter.Mil.1949.28.244

ALCINDOR - Contribution à l'étude du Lysozyme . Thèse Paris 1960 n° 838

ALDERTON G. et LEWIS J.C. - Science 101,1945

ALFORDI L. - Ann. Inst. Pasteur, 1958,94,474

AMANO T. - Med. J. Osaka Univ. 1957.7.233

AMBROZIO L. et MAZZA V. - Il compartamento del lisozima nei sogghetti normali allaticati Fol.med. Nap.36 :372.1953

AMBROZIO L. et MAZZA V. - 1° Symp.intern. S. Lisozima d.Fleming 1959,Milano

ANDERSON T F - J Cellular Comp Physiol. 1945.25.1

ARKHANGUELSKII G.V. - Traitement des stomatites aphteuses récidivantes par l'action des R X sur les ganglions cervicaux sup. de la chaine sympathique - stomatologie russe 1957 n° 1

AUBERT J.P. et MILLET J. - Ann Inst. Pasteur 1950, 79.468

AUBERTIN E. - Les aphtes - Journal de méd. Bordeaux 2,p.245, 1957

AVIO C.M., SAVINI R. - Resistenza al lisozima della nusseria isolate della saliva di individui Sani, Nuovi ann. igiene,microb. 15,188-9, 1954

AYCOCK C. - J Prevent, Méd. 1929,3,245

BABUDIERI B. et BIETTI G.B. - Arch. Ophtalmol. (Chicago) 1945,33,449

BADIN J. et SCHUBERT M-J - Clin Invest 1955,34,1312

BAROLA A. - Il Valsava 1949,25,8

BATAILLE R. - Aphtes et aphtose. Actualité odonto-stomatolog. Mars 1961-15, n° 53,63,85, 15 fis.

BAUMANN CRACE J.B. et TOMCSIK J. - Experientia 1957,13,148

BAZEX A. et DUPRE A - Maladie de Behcet " Grande aphtose " de Touraine - Gaz Hôp. , 31 mars 1957,129, n° 9.365.371

BECKER M.E. et HARTSELL J.E. - Arch. Biochim. Biophys. 1955.55.257

BERGAMINI L. - Boll Ist, Sieroter, Milan 1953, 32,256

BERGER L.R. et WEISER R.S. - Biochim. Biophys. Acta 1957,26,517

BLOESSER - Guérison d'une stomatite ulcéreuse et aphteuse grave par alcalinisation générale - Deutsch Med. Wehr 10 février 1939 t. 65 N° 6 p. 219

BLOOM W.L. ; WINTERS M.G. et WATSON D.W. - J. Bact. 1951,62,7

BOASSON E.H. - J. Immunol. 1938,34,281. On the Bacteriolysis by Lysozyme

BOLLE A. et KELLENGERGER E. - Pharm. Acta. Helv. 1958,33,379

BRACCO et Al. - 1° Symp. Int. S. Lisozima de Fleming 1959 Museo della Scienza della Technica, Milano

BRENNER - Nature 1958,181,1713

BRUMFITT W. ,WARDLARW A.C. et PARK J.T. - Nature 1958,181,1783

BURGER W.C.,STAHMANN M.A. - Arch. Biochim. Biophys,1952,169,1095

BURNET F.M. - Principles of animal virology 1960, New York Academic Press, 490 p.

BUSSINELLO E. - Arch. fisiol Napl. 9 : 367,1954

CALIFANO R. - Boll Ist Sieroter Milan, 1949,28,366

CALIFANO L. - Rend Accad. Lincei Ser, 1950,142,8

CAPUTI F. - G Batt Immum. 1952,44,190

CAPUTO A. - Expérentia 1955,11,400

CAREY W. F. SPILMAN W. et BARON L.S. - J. Bact. 1957,74,543

CASELLI P. et CARTA R. - Riv. Biol. 1951,43,547

CASELLI P. - Rass med. Sarda 1954,5,389

CASELLI P. et SCHUMACHER H. - z ges exp Med, 1955;126;417

CATTANEO P. - 1° Symp. intern. s. Lisozima d. Fleming 1959, Museo della Scienza e della Tecnica, Milano

CAVALLO G. - Rass. med. Sarda 1951,53,155

CAVALLO et PONTIERI G. - 1° Symp. Intern. s. Lisozima d. Fleming 1959,Museo della Scienza e della tecnica Milano

CERNEA - Thérapeutique des stomatites - Conférences des stomatologistes des hôpitaux de Paris, p. 177,1946

CHAMBERS L.A. et HENLE W. - Proc. soc. Exptl. Biol. Med. 1941, 48,481

MAC CLEAN D. - J. Path. Bact. 1931,34,453

COLLINGS - Tt des aphtes solitaires et récidivants de la bouche par des bains de bouche à la Terramycine - I Periodentol av 1954, 25 N° 2, 96.99

COLOBERT L. - C.R. Soc Biol. 1957,151,114

COLOBERT L. - C R Soc, Biol 1951,151,1553

COLOBERT L. et LENOIR J. - Ann. Inst. Pasteur 1957,92,74,88

COLOBERT et ROCQUET G. - Ann. Inst. Pasteur 1957,93,663

COLOBERT L. - Bull. Soc. Chimio Biol 1957,39,135

COLOBERT L. - Bul.. Soc. Chim. Biol. 1957,39,1155

COLOBERT L. - C R Acad. Sc. 1957,24,2863

COLOBERT L. - C R Acad Sc. 1957,25,1674

COLOBERT L. - Résumés 7° Cong. Int. Microbiol. 1958, Tunevall et Uppsala, Suède, 25 d, 419

COLOBERT L. - Ann. Inst. Pasteur 1958,95,156

COLOBERT L. et DIRHEIMER G. - C.R. Acad. Sc. 1960,250,423

COLOBERT L. et LOUISOT P. - Ann. Inst. Pasteur, 1958

COLOBERT L. - Le lysozyme, Bull. Soc. Pharm. de Marseille 1959,8,7

COLOBERT L. et SERVANT P. - Ann. Inst. Pasteur 1959,94,463

COLOBERT L. et CREACH O. - Biochim. Biophys. Acta 1960,40,167

COLOBERT L. - Lysozyme et Autarcèse : Path. Biol. Mai 1960 p. 1023

COLVIN J. - Canadian J. Biochim. Physiol. 1955,33,651

COTTAFAVI M. - 1° Symp. int. s. Lisozima de Fleming 1959, Museo della Scienza e della Tecnica Milano

COTTERILL O.J. & WINTER A.R. - Poultry Sci.1955,34,679

CUMMINS C.S. - Intern. Rev. Cytol. 1956,5,25

CURTARELLI G. CIMA & LOLLI G. - 1° Sump. Intern. s.Lisozima de Fleming 1959, Museo della Scienza e della tecnica, Milano

DARK F.A. & STRANGE R.E. - Nature 1957,180,759

DE BERNARD B. & SECCHI A. - Boll. Soc. Ital. biol. Sper 30 : 459, 60,1954

DECHAUME - Précis de Stomatologie (p. 62-68) - Maladies aphteuses p. 62-68

DICKMAN S.R. KROPF R.B. & PROCTOR C.J. - Biol. Chim. 210,491,7, 1954

DICKMAN S.R. & PROCTOR - Arch. Biochim. and Biophys. 40 : 364,1952

DUBOIS PREVOST R. - INtroduction du Lysozyme de Fleming dans le sucre Hygie Juin 1961, n° 18,7,16

EHRENPREIS AND WARNER R.C. - Arch. Biochem Biophys 1956.61.38

EPSTEIN L.A. and CHAINE E. - Brit. J. Exptl. Path. 1940,21,339

FEINER R. MEYER K. and STEINBERG A. - J. Bact. 1946,52,375

FELDMAN W. - J. Bact 1958,75,26

FEVOLD H.L. - Egg protein in " Advance in Protein Chem" 1951,6,187

FINLAND - Traitement antibiotique des maladies à virus, Med. Clin North Amer. Sept. 1957,36 n° 5, 1239, 1252

FLANAGAN P. and LEONETTI F. - Blood J. Hemat 1955,10,497

FLEMING A. - Proc. Roy. Soc. 1922,93,306

FLEMING A. and ALLISON V.D. - Brit. J. Exptl Pathol. 1922,3,250

FRIEDBERGER E. und HODERF - S. Immünitätforsch 1932,74,429

FROMAGEOT C. - Le lysozyme in " 7° Congrès de chimie biologique " Bull. Soc. Chim. Biol. Paris 1948,80,63

FUSC S. - L'antihistamine dans le traitement des aphtes et de la stomatite - Gunna J. Med. Sciences av. 1952,1 n° 1, 2,77, 78

GALLARATE L. & BIANCHI - 1° Symp. Intern. S. Lisozima d Fleming, 1959, Museo della Scienza e della tecnica, Milano

GATE J. VAYRES J. & RENDU - Aphtose récidivante aux divers traitements, Lyon Med. 11 mai 1952, 186, n° 19, 301, 302

GHIGLIONE C. & DUMAZERT C. - Bull. Soc. Pharm. Marseille 1956,6, 299

GILBY A.R. FEW A.V. & MAC QUILLEN K. - Biochim. Biophys. Acta 1958, 29,21

GIRARD H. - La culture du virus aphteux au stade industriel, Rev. Immun. Anti. Microb., 1953, 17, n° 4/5, 224,238

GLADSTONE G.P. & JOHNSTON H.H. - Brit. J. Exptl Path. 1955,36,363

GOTTSCHALK A. - Advances in Enzymol 1958,20,135

GREENBERG R.A. & HALVARSON J. - J. Bact. 1955,69,45

GRULA E.A. & HARTSELLE S.E. - Canad. J. Microb. 1957,3,13

GRULA E.A. & HARTSELLE S.E. - Canad J. Microb 1957,3,23

GUEX,HOLZER S. & TOMOSIK S. - J. Gen. Microb. 1956,14,14

GULOTTA G. & STORNIELLA G. - 1° Symp. Inter. S.Lisozima d Fleming Museo della Tecnica e della Scienza Milano

HAENSCH R. - Les lésions aphteuses récidivantes chroniques - Sem. Hôpitaux Paris, 6 juillet 1953,29, n°45,2352

HALLANER C. - Zentralb f. Bak 1929,114,519

HARIJADES S.A. - Rev. Immunol. 1952,16,378

HARTSELL S.E. - The never Knowledge of Lysozyme and Bacteria, Proc. Indiana Acad. Sciences 1948,57,44

HAWTHORME S.R. - Biochem Biophys. Acta 1950,6,28

HERRIOT R.M. - J. Bact. 1951,61,752

HIATT R.B. ENGLE G. - J. Vlin. Invest. 1957,31,721

HOLZKNECHT E. & POLI G. - Boll. Ist. Sieroter Milan,1950,29,194

HORNUS G. - Les Ulbra virus des maladies humaines par Levaditi C et Lépine, 1948, Maloire éd. Paris

INAI S. LEKI Y. - Med. J. Osaka Univ. 1954,5,317

INAI S. SEKY - Med. J. Osaka Univ. 1954,5,301

IONESCO H. - C.R. Acad. Sci. 1953,237,1794

JACOB F. & FUERST C.R. - Symposium Soc. Gen. Microbiol. on Bact. Lysis. 1957

JACOB F. - Ann. Inst. Pasteur 1957,93,724

JACOB F. - J. Gen. Microb. 1958,58,518

JASMIN A.M. - J. Bact. 1945,50,361

JOLLES G. & FROMAGEOT C. - Biochim. Biophys. Acta 1956,19,91

JOLLES G. - The Lysozyme Advances in Enzymology

KANELLAKIS A.P. - Arch. Inst. Pasteur 1956,2,44

KAPP - Arch. Mol. app. digest. Par.42 : 12 53,60,1953

KATCHALSKI - Nature 1952,169,1095

KENT L.H. - Biochim. J. 1957,67,5

KERBY G.R. - Moc. Soc. Biol. and Med. 81,129,1952

KERIN R.A. - J. Bact. 1951,61,171

KLEMPARSKAYA N.N. - Immunitätsforsch (U.R.S.S.) 1939,3,124, Chem. Abstr. 1941,35,4410

KOCH G. & DREYER W.S. - Virology 1958,6,291

KRAFT A. & BRANT A.W. - Food Technol. 1956,10,45

KRISCH K. - Z Physiol Chem. 1958,311,131

KUTSCHER A.H. - Le Chloramphenicol et la Terramycine dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante; J.Am. Dent. Ass, Fev. 1953, 46, n° 2, 144, 145

LACASSIE R. - Traitement des aphtes buccaux par le chlorhydrate de Pyridoxol, 67.28.6 juin 1959, p. 1145

LANDMANO - J. Bact. 1958,75,567

LANDUCCI L. - Riv. Clin. pedrat 52,293,9,1953

LATTES A. BATAILLE R. et VIGNEUL - Un cas d'aphtose de Touraine Rev. Stomatol. Juillet 1955, 56 n° 7,547

LATTES, BATAILLE R., GRIGNON - A propos d'un cas de grande aphtose Rev. Stomato Sept. 1956, 57, n° 9, 548, 553

LAUTREDOU S. - Grande aphtose de Touraine . Syndrome de Hulusi Behcet, données récentes, Thèse Nantes 1962

LAZZERINI J. et BACCHIONI R. - Mund and Kieferheildkunde , 1938, 281,18

LEONCINI G. - 1° Symp. Intern. S. Lisozima d.Fleming 1959

LEPINE P. - Reproduction des virus in problème d'organisation et de fonctions chez les virus, 1958, Paris, Masson 333-380

LEVADITI - IN Les Ultra virus des maladies humaines, 1948, Maloine édit, Paris P. 58

LINO A. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper 30 : 1070,3,1954

LITWACK G. et PRAMER D. - Proc. Soc. eop. Biol. 1956,91,290

LITWACK G. - Nature 1958,181,1348

LOBSTEIN O.E. et FOLGELSON S.S. - Am.J.Digest Diseases, 1951,18, 298

LOWRY R.J. SUSSMANN - Micologia 1956,48,241

DE LUCA R. et SANTANGELO G. - 1° Symp. Intern.S. Lisozima d. Fleming 1959, Museo della Scienza e della Tecnica Milano

MAGRASSI F. - 1° Symp. 1959

MARIANI M. - Il liquido buccale Riv. Itali. Stomato 9: 1621,32,1954

MASSART L. - Nature, 1958,162,779

MESROBEAU L. et NOEPPEL O. - Revue de travaux sur le Lysozyme, arch. Roumaines Pathol. expt microbiol. 1938,11,247

MEYER D. - Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1947,65,220

MEYER K. - Lysozyme Bull. N.Y. Acad. Med. 1954,30,995

MEYER K. - Amer. J. Med. 1948,5,496

MILES C.P. - Boll. Ist. Sicroterap Milan 1956,35,331

MIGLIOR M. et PIRRODA A. - Sul contenuto di lisozima del uno di polla incubato in rapporto alla cultura del virus erpético Rev. Ist. sieroter. Ital. 29.115,21,1954

MILLER B.F. ABRAMS R. - Sciences 1942,36,428

MULE F. - 1° Symp. Intern. S. Lisozima d. Fleming 1959

NAKAMURA O. - Weber Lysozymwirkungen z. Immunitätforsch exp. Therm 1923, 1924, 38,425,449

NARDUCCI V. - Il potere lisozima del liquido lacrimal. Minerva gin (Torino 6 : 118,2,1954)

NEGRON P. et FISCHER I. - Rev. Soc. argent.de Biol. 1944,90,307

NEMES S.L. & WHEATCROFT M.G. - Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 1952,15,653

NETTER J.C. - Maladies de la muqueuse buccale . Encyclopédie Médico-chirurgicale de stomatologie 22 045 C 10

NEUBERG C. et ROBERTS - Arch. Bioch. 1949, 20,185

NEWTON B.A. - Bact. Rev. 1956,20,14

NOMURA M. et HOSODA J. - Nature 1956,177,1037

NORRIS J.R. - J. Gen. Microb. 1957,16,1

OCHANDIANO - Notre expérience de traitement par un dérivé hydrosoluble de la chlorophylle . Rev. esp. Estomatol. mars-avr. 1956, 4, n° 2, 105-109

ONISI M. & KATO T. - Stain Technol. 1955,30,173

ORZALESI F. MIGLIN M. & VEIDI G.P. - 1° Symp. Intern. S. Lisozima d. Fleming 1959

PENISTON F.L. et HARRIS J.O. - The effect of Lysozyme on the electro-phoretic mobility of certain cocci. Exp. 6.307.10. 1954

PETERSON R.G. & MARTSELLE S.E. - The Lysozyme spectrum of the gram negative cacteria I Infect. Dis. 96.75.1955

PREVOT A.R. - In Bacteriologie Medicale, Dumas J. 1959, Flammarion édit., Paris

PREVOT A.R. - In "exposes annuels de Biologie cellulaire"1959 Masson édit. Paris

DI RAIMONDO F. RAMUNI M. & MORETTI G. - 1° Symp. Int. S. Lisozima d. Fleming 1959

RAVERA M. - 1° Symp.

REDI F. - Comportamento del inclusi cellulari e del decorso clinico del tracoma trattato localmente em lisozima. Rass. Med. Sarde 55.477.9.1953

RIBLET - Aperçu sur certaines propriétés du lysozyme, Thèse Paris 1961

ROQUAIN - Contribution à l'étude du Lysozyme - Essais en clinique oto rhino-laryngologique d'une association Lysozyme - Papaïne, Thèse Bordeaux 1958

RUDINU I. - Il lisozima della saliva Rass. Med. Sarda, 56,57, 92, 1954

SALTON M.R.S. - The properties of Lysozyme and its action on micro-organismes, Bacteriol. Rev. 1957.21.82

SALTON M.R. - Call Wall of Micrococcus lysodeikticus as the substiate of Lysozyme, Nature 170,746,1952

SANGIORGI G. - Bass. Clin. Sc. 24,244,1948

SHUGARD D. - Lysozyme Acta Microb. Polinica, 1954,A,125

SCHWARZ - TIENE E - 1° Symp. Int. S. Lisozima d. Fleming 1959 Museo della Scienza e della Tecnica Milano

SEZER F.N. - Culture et identification du virus de la maladie de Behcet -BM Soc. franc. Opht. 1952,65,158,178

SEZER N. - Nouvelles recherches sur le virus de la maladie de Behcet, Am. J. Opht. Janv. 1956, 41, n° 1.41.55

SKARNES R.C. et WATSOD D.W. - Antimicrobial factors of normal tissues and fluids Bacteriol. Rev. 1957,21,273

SECCHI A. - Sulla presunto capacita del lisozima di modificare la viscosita della sinovia. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 29.788.9.1953

SMITH - Nature 1956,178,865

SMITH & COLL - Isolation and properties of a crystalline mercury derivative of a lysozyme from papaya latex. J. Biol. Chem. 215,67,83,1955

SMOMELIS A.N. et HARTSELL S.E. - Factors affecting the lytic activity of Lysozyme J. Bact. 63.665.1952. The antigenicity of crystalline Lysozyme; J. Bact. 54.101.1947, The determination of Lysozyme, J. Bact. 58.731.1949

THOMPSON R. - Lysozyme and its relation of antibacteriol properties of various tissues and secretions. Arch. Pathol. 1950,30, 1096

THOMPSON A.R. - Amino acid sequence in Lysozyme, Biochim. J. London 60,507,15,1955

TEMPESTINI O. - Les aphtes buccaux récidivants et leurs traitements nouveaux efficaces. Annali di Stomatologie (Roma) Mars-avr. 1952, I, n° 2,99,108

TOMCSIK J. - Antibodies as indicators for bacterial surface structures. Ann. Rev. Microb. 1956, 10,2,13

TOURAINE - Aphtose Bull. Soc. Franc. t.48, n° 1, janvier 41.page 61.104

TOURAINE - Aphtose Presse Médicale n° 4647. 28-31, Mai, 41 p.571-573

TOURAINE - Lortat Jacob et François - Aphtose cutanéo muqueuse Bull. Soc. Franc. T. 48, n° 4 Avril 41, p. 351-354

VACCARO H. - Pediatria de las America 1945,3,663

VAN DER REIS - Le Lysozyme Hospital Oct. 1950, 38, n° 4, 545,555, 10

VILENSKI J. BARA J. NETTER J.C. et CLERC J. - Quelques cas d'aphtose buccale traités par l'hydrocortisone en applications locales. Rev. Stomat. avr.-mai 1956, 57, n° 4-5 306, 308

WEIBULL C. - Bacterial protoplasts, their formation and caracteristics - Mc Quillen K. - Capabilities of bacterial protoplasts in " Bacterial anatomy " 1957,University Press, Cambridge

WEISER R.S. - The antibacterial action of Lysozyme in tubercle bacille tuberculocy 14,217,9,1954

WORK E. - Am. Inst. Pasteur 1959,96,468

YURKOFSKY A. - Le lysozyme et l'activité antibactérienne de la salive . Thèse Genève 1957

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la

Faculté de Médecine de Nantes

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie